

La genómica, la selección natural y la evolución

Esteban Hasson

Departamento de Ecología, Genética y Evolución, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires.
Ciudad Universitaria Pab. 2, C1428EHA Buenos Aires, Argentina.
email: ehasson@ege.fcen.uba.ar

RESUMEN. La genómica comparativa es la última revolución en biología evolutiva y ofrece, a la vez, desafíos y promesas. Un desafío es encontrar información en los colosales bancos de datos de los que se dispone. La promesa es establecer el puente entre genotipo y fenotipo. Semejante tarea nos permitirá identificar los cambios genómicos vinculados con la adaptación y en nuestra especie saber qué cambios genéticos subyacen a la postura erecta, el tamaño relativo del cerebro, el origen del lenguaje, la habilidad para fabricar herramientas, que son algunos de los aspectos que nos diferencian de los grandes monos y de los homínidos tempranos. Los genomas son un registro completo, un inventario de todos los genes necesarios para construir y operar un organismo y, también, una ventana hacia el pasado, tanto reciente como profundo. Los estudios basados en el ADN han confirmado la tesis darwiniana de la descendencia con modificación a partir de ancestros comunes. Sin embargo, aún hoy la aceptación del argumento evolucionista es limitada y las causas siguen siendo las mismas que en el siglo XIX. Se trata de cuestionamientos a los tres componentes del argumento darwiniano: la variación, la selección y el tiempo. En cuanto a la variación sabemos que la mayoría de las mutaciones que ocurren al azar en los genomas no afectan el fenotipo (por ejemplo, las que ocurren en regiones del genoma que no tienen función) y que la mayoría de las mutaciones que afectan el fenotipo son perjudiciales y solo unas pocas ventajosas. Esta distribución de los efectos de las mutaciones hace difícil pensar en la evolución adaptativa. Sin embargo, la combinación entre mutación al azar y selección natural (SN) sigue siendo la mejor explicación evolutiva. De hecho, los biólogos apreciaron la interacción entre azar, selección y tiempo 50 años después de “El origen de las especies”, cuando los genetistas de poblaciones desarrollaron modelos matemáticos que describían a la SN como mecanismo principal de la evolución. Las mutaciones que no afectan el fenotipo evolucionan al azar (por deriva genética), las perjudiciales son purgadas por la selección natural negativa y las beneficiosas evolucionan por selección positiva. A lo largo del texto se presentan casos que ilustran el papel de los diferentes modos en que la selección ha purgado la variación desde eones, otros en los que la SN ha conducido a la evolución de novedades evolutivas, casos en los que cambios de hábitos han implicado una relajación de la SN que ha llevado a la muerte de algunos genes y, finalmente, un caso que ilustra en nuestra especie cómo la SN puede conllevar al mantenimiento de variantes perjudiciales.

Palabras clave. *Selección natural, Genómica, Variación genética, Deriva génica.*

ABSTRACT. Comparative genomics is the last revolution in evolutionary biology and offers challenges and promises. The first challenge is to search for information in the huge DNA data banks. The promise is to establish the link between the genotype and the phenotype. This task will allow to identify the genomic changes involved in adaptation and to unveil the type of changes underlying key traits that differentiate our species from early hominids. Genomes are a complete record, an inventory of all genes that are necessary to make and operate an organism and, also, a window to both the recent and the deep past. DNA based studies confirmed the Darwinian thesis of common descent. However, even today the

Darwinian argument is not universally accepted and the causes are the same as in the nineteenth century. In general non acceptance interrogate the three components of the Darwinian argument: variation and chance, natural selection and time. Concerning variation, we know that mutation is a random process, that most changes in the genome have no phenotypic consequences and that among mutations that affect phenotype most have a detrimental effect and a small proportion are advantageous. Such distribution of the effect of mutations on the phenotype makes adaptive evolution rather contra intuitive. However, the combination of random mutation and natural selection is still the best explanation for biological evolution. In fact, biologist understood the interaction between chance, natural selection and time 50 years after the publication of “The origin of species”, with the advent of population genetics. Mutations that do not have phenotypic consequences evolve at random (by means of genetic drift), detrimental mutations are purged by negative selection and advantageous mutations evolve by means of positive selection. Along the text I present study cases that illustrate how natural selection has purged deleterious variation since the common ancestor of all domains of life and others showing how evolutionary novelties have evolved.

Keywords. *Natural selection, Genomics, Genetic variation, Random drift.*

Introducción

El acceso a secuencias de ADN de toda clase de organismos, incluyendo el hombre y parientes cercanos, ha permitido a los biólogos acceder a una vasta cantidad de datos que ha confirmado la descendencia con modificación, la ancestralidad común de todas las formas de vida y el papel central que ha jugado la selección natural. El crecimiento de las bases de datos genómicos ha sido gigantesco, hace nada más que 30 años las secuencias de ADN disponibles -consistentes en sucesiones de los cuatro nucleótidos representados por las letras A (Adenina), T (Timina), C (Citosina) y G (Guanina)- habrían ocupado “solamente” un libro de 300 páginas. Actualmente el esfuerzo dedicado a conocer los genomas (por genoma se entiende la cantidad de información genética contenida en los cromosomas de un organismo, incluyendo sus genes y la secuencia de ADN) ha llevado a que la cantidad de información acerca del material genético residente en las células de los organismos crezca a una tasa de 30 libros de 300 páginas por año.

Además, el ADN se ha convertido en un elemento cotidiano en los últimos años, debido a sus aplicaciones en cuestiones forenses, judiciales, de salud pública, el uso de organismos genéticamente modificados para la producción de cultivos resistentes (a la sequía, plagas, etc.) y la cría de animales que llevan en sus genomas la información genética necesaria para la síntesis, por ejemplo, de hormonas humanas. Si bien los usos y aplicaciones del ADN son bastante conocidos y aceptados por el público, mucha gente sigue dudando o negando la evolución. La información contenida en el ADN ofrece pruebas incontrovertibles de la evolución que confirman lo que Darwin vislumbró a partir de evidencia mucho más limitada: la ancestralidad común de todas las especies. De hecho, esta idea está claramente expresada en el esquema que Darwin dibujó en uno de sus cuadernos de notas (Fig. 1).

En los genomas está escrita la historia de la vida: qué especies comparten un ancestro común reciente, cuándo existió el ancestro común de un conjunto de especies, cuáles están más lejanamente emparentadas entre sí. La información genómica nos brinda la posibilidad de dilucidar las relaciones genealógicas entre las especies aplicando los mismos principios teóricos que se usan para establecer si una persona fue víctima de una apropiación ilegal, para condenar a un violador o para identificar personas que han sido víctimas de una catástrofe o atentado. Por esto es que llama la atención la aceptación de las aplicaciones de la tecnología del ADN en nuestra vida cotidiana que contrasta con el rechazo o la negación de la evolución que se ve en muchas sociedades.

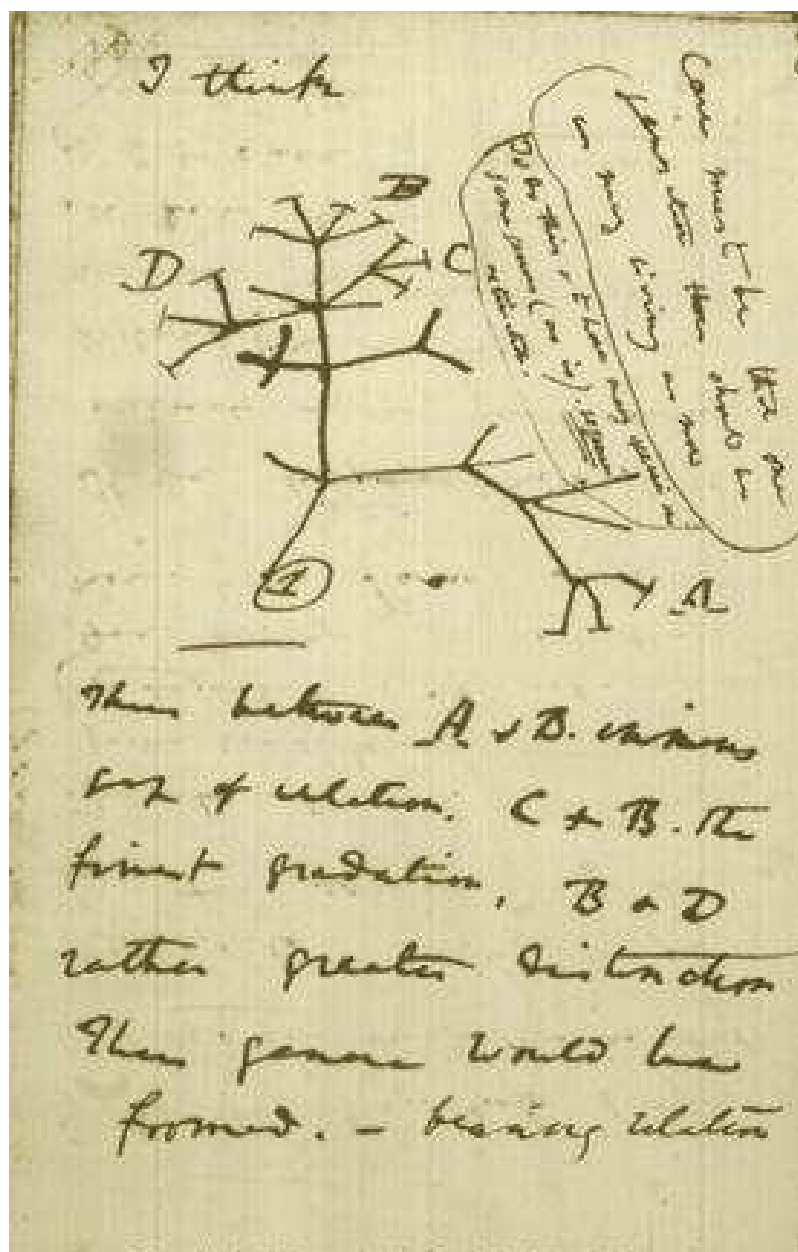


Figura 1. Página de uno de los Libros de Notas que Darwin tomó durante su viaje en el Beagle (1837).

Durante más de un siglo después de Darwin, los efectos de la selección natural solo pudieron estudiarse a nivel orgánico. Los ejemplos más notables fueron el melanismo industrial en *Biston betularia* y otras polillas y el de los pinzones de Darwin. Los recientes avances en la tecnología del ADN permiten empezar a conocer cómo se construyen los genotipos que exhiben ventajas adaptativas bajo ciertas condiciones ambientales. De hecho, es posible identificar los cambios específicos en el ADN subyacentes a la adaptación, tanto los cambios ambientales como los implicados en la evolución de nuevos estilos de vida.

El estudio del ADN está revolucionando, también, el estudio de los orígenes de nuestro linaje (el hombre moderno) y de la temprana civilización. En nuestros genes están escritas las huellas de las batallas que nuestros ancestros libraron contra gérmenes que han plagado a la humanidad durante milenios.

Parafraseando a Darwin: hay grandeza en este nuevo conocimiento que nos muestra cómo pequeños cambios de una o unas pocas letras del código genético pueden cambiar dramáticamente la forma o la fisiología de los organismos.

El argumento darwiniano

El argumento darwiniano se basa en la idea de la selección de pequeñas variaciones interindividuales que se van acumulando a lo largo de períodos de tiempo que están más allá de la experiencia humana. La principal dificultad de esta idea es que, por lo general, no vemos los pasos intermedios entre grandes saltos evolutivos. Por ejemplo, en el caso de una estructura compleja como el ojo humano solo vemos el producto final de la evolución, pero no todas las formas intermedias. Nos maravillamos al contemplar la naturaleza y las características de los organismos, que les permiten vivir y reproducirse en su ambiente (las adaptaciones) y que parecen “diseñadas” para cumplir un determinado propósito.

Sin embargo, la explicación causal del cambio evolutivo sigue siendo la misma: la variación, que consiste de pequeñas diferencias interindividuales, combinada con la selección natural lleva a la divergencia entre las poblaciones. Este proceso, generación tras generación, es la explicación de la evolución de los caracteres adaptativos.

Sean Carroll relata en su libro “La construcción del más adaptado” (*The making of the fittest*, 2006) que cuando a Albert Einstein le preguntaron su opinión acerca de cuál le parecía la fuerza más potente de la naturaleza, respondió: “...el interés compuesto...”. El interés compuesto tiene el mismo principio matemático que la selección natural (SN), el mecanismo que pergeñó Darwin como motor de la evolución. Aún cuando uno comience con un pequeño capital y la tasa de incremento anual sea modesta, al cabo de un tiempo el crecimiento del capital puede ser enorme. Quizás si hubiera pensado un poco más su respuesta Einstein hubiera contestado “la SN”, ya que la analogía entre ésta y el interés compuesto es directa. Desarrollemos la analogía: el capital inicial es el estado inicial de un carácter, la tasa de interés es lo que en biología llamamos el coeficiente de selección y el estado final del carácter es el capital más los dividendos. El coeficiente de selección (s) es un indicador del éxito reproductivo diferencial entre los individuos de una población que difieren en una cierta característica, por ejemplo, el largo del pico en una población de gorriones. Supongamos que la mayor parte de los individuos de la población tiene el pico largo y que solo unos pocos tienen pico corto (“capital inicial”) y que los primeros tienen un éxito reproductivo levemente mayor, de tan solo 0,2 %. Tal ventaja podría deberse a que las aves con pico más largo son capaces de manipular con mayor eficacia el recurso alimentario más abundante, que son semillas grandes. Así, tendrá lugar un cambio imperceptible en el valor medio de la longitud del pico de la población por generación, que al cabo de mucho tiempo (generaciones) se manifestará en un cambio notable en la morfología del pico. En el ejemplo el valor medio actual del tamaño del pico es mucho mayor que el inicial (el capital inicial más los dividendos).

Si bien lo antedicho parece muy simple, la comunidad científica tardó más de 50 años en aceptar la selección natural y aún hoy para el público en general es equívoco. Richard Dawkins (autor de varias obras de divulgación sobre biología evolutiva) ha dicho que el concepto de SN es simple pero equívoco. Los componentes individuales azar y selección pueden confundirse. En general, los detractores de la evolución agigantan el papel del azar diciendo que la evolución es solo azar y que el orden y la complejidad emergen de golpe y al azar.

Para vencer la incredulidad general que genera un concepto tan sutil a corto plazo y tan brutal a largo plazo, es necesario comprender la relación entre tres elementos: azar, selección natural y tiempo.

El azar y el origen de la variación hereditaria

Los genomas de diferentes especies difieren en su tamaño; las bacterias tienen genomas del orden de los millones de nucleótidos, en tanto que en la mayoría de los animales y plantas pueden alcanzar

hasta miles de millones de nucleótidos. Nuestras células contienen en sus núcleos dos genomas (uno de origen materno y otro paterno) que tienen alrededor de 6.400 millones de nucleótidos ($3,2 \times 10^9$ nucleótidos aportados por cada progenitor).

Los cambios a nivel del ADN se denominan mutaciones, las cuales pueden consistir en el cambio de un nucleótido de la secuencia (A, C, T o G) por otro (sustitución), la pérdida de una o más letras (deleción), la inserción de nuevas letras, la duplicación de segmentos de unas pocas letras hasta de grandes bloques que pueden incluir varios genes, bloques de genes que se reordenan (reordenamiento genómico), etc. Por lo general las mutaciones son errores que tienen lugar durante el proceso de replicación del ADN (que como cualquier proceso biológico no está exento de error) y ocurren con una cierta frecuencia. Considerando las tasas a las que ocurren las mutaciones por generación es posible afirmar que cualquier humano recién nacido va a ser portador, en promedio, de 175 mutaciones (175 nucleótidos diferentes respecto de los $6,4 \times 10^9$ nucleótidos que tienen los padres en los núcleos de sus células). Es decir que nacemos con muchas novedades genéticas que no estaban en los genomas de nuestros progenitores.

¿Qué efecto tienen las mutaciones sobre la aptitud biológica?

Muchas no tienen ningún efecto porque:

- 1) ocurren en regiones del ADN donde no hay información significativa,
- 2) ocurren en o cerca de genes sin alterar el funcionamiento del gen,
- 3) son recesivas y su efecto se ve compensado por la variante dominante,
- 4) afectan un gen pero su efecto es muy pequeño, dentro del rango de lo tolerable.

Entre las mutaciones que sí tienen efectos:

- 1) la mayoría afectan a los portadores de manera negativa (se denominan perjudiciales o deletéreas),
- 2) una pequeña minoría son ventajosas.

Entonces cabe preguntarse ¿cómo pudieron evolucionar las adaptaciones si la mayor parte de las mutaciones no tienen efecto sobre la aptitud o son perjudiciales y las que incrementan el éxito reproductivo son solo una pequeña minoría?

Imaginemos que una población de ratones que tiene la piel de color claro acaba de invadir un área en la que la coloración del suelo es más oscura que en el área que ocupaba la población ancestral. Ante estas nuevas condiciones los ratones serán un blanco fácil para sus principales predadores. Cualquier nuevo mutante de coloración más oscura pasará desapercibido para los predadores y por lo tanto tendrá ventaja respecto de sus conespecíficos más claros.

Utilizando matemática muy simple podemos responder a la siguiente pregunta: ¿cuál es la probabilidad de una mutación favorable?

En el genoma del ratón hay un gen, MCR1, que contiene la información necesaria para producir un pigmento denominado melanina que determina que la coloración del portador sea más oscura. MCR1 se extiende a lo largo de 1.000 nucleótidos (todos ellos pueden mutar). Usando tasas de mutación conocidas (2×10^{-9} por nucleótido por generación) tendremos:

$$1.000 \text{ sitios} \times 2 \times 10^{-9} = 1 \text{ mutación cada } 500.000 \text{ individuos}$$

(si recordamos que los ratones son diploides, es decir, tienen dos genomas por individuo).

El gen MCR1 tiene 10 sitios que al mutar pueden producir un fenotipo melánico y la tasa de mutación es 2×10^{-9} . Entonces:

$$10 \text{ sitios por gen} \times 2 \text{ genes MRC1 por individuo} \times 2 \times 10^{-9} = 40 \text{ mutantes por cada } 10^9 \text{ individuos.}$$

Es decir que la probabilidad de una mutación melánica es de $1/25 \times 10^6$ individuos o lo que es lo mismo solo 1 mutante pigmentado por cada 25 millones de individuos ($2 \times 2 \times 10^9 \times 10 \times 10^{-3}$). Parece poco ¿verdad?

Sin embargo, los números pueden ser más convincentes si tomamos en cuenta que en una población de ratones puede haber 5.000 hembras que tienen en promedio cinco crías por año, de modo que se producen 25.000 ratones por generación. Así, si multiplicamos el número de nacimientos por la proporción de mutantes que se originan por generación que calculamos antes

$$25.000 \times 1/25 \times 10^6$$

tendremos que por cada 1.000 nacimientos un ratón será mutante melánico o lo que es lo mismo, nacerá un ratón melánico cada 1.000 años. Esto implica que al cabo de un millón de años (Ma) habrán ocurrido 1.000 mutaciones ventajosas.

La chance de que aparezca un nuevo mutante melánico cada 1.000 años es mucho mayor que la chance de ganar la lotería, aún comprando 10.000 billetes. En este caso ganaríamos el premio una vez por cada 7.500 años. Sin embargo, el público sigue comprando billetes de lotería y muchos sin aceptar la evolución.

El tiempo

La dimensión temporal de los eventos evolutivos es enorme en relación con los eventos históricos. Hace menos de 30 años recuperamos la democracia, parece ayer, ¿verdad?

El año 2010 fue el bicentenario de la Revolución de Mayo. ¿Qué pasaba en nuestro territorio hace 1.000 años? Y ¿hace 10.000 años? Hace un millón de años (1 Ma) se duplicó el tamaño del cerebro de nuestros ancestros. Hace 400 Ma aparecieron los insectos.

La selección natural y la mutación operan todos los días en la naturaleza y han operado también cuando nosotros no estábamos en la Tierra. La evolución es un proceso continuo y así como no notamos el crecimiento de un niño año a año, tampoco percibimos cambios en el clima ni las interacciones ecológicas entre las especies. Sin embargo, al considerar intervalos de tiempo más amplios el cambio es evidente. Igualmente, sólo pensar en la dimensión temporal de los eventos evolutivos causa una sensación muy vertiginosa, parece inaprensible.

De hecho, la historia de la vida y la diversidad precede la historia de nuestra propia especie. Esto está ilustrado en la metáfora del calendario cósmico de Carl Sagan. Si pudiéramos comprimir los quince mil millones de años que han transcurrido desde la “gran explosión” (*Big Bang*) a partir de la cual se originó el universo, hasta nuestros días en un sólo año, las primeras formas de vida habrían aparecido hacia finales de septiembre tras un largo proceso de evolución química. Los fósiles más antiguos conocidos, que podemos identificar como bacterias y cianobacterias, habrían aparecido antes de mediados de octubre del año cósmico. Hacia principios de noviembre habría surgido la sexualidad entre los microorganismos; pocos días más tarde los primeros organismos fotosintéticos y luego, las primeras células con núcleo. Nuestra especie habría surgido cerca del final del último día del año cósmico. A las 22:30 de ese día (en tiempo real hace alrededor de 4 millones de años) habrían aparecido los primeros humanos pero diferentes a nosotros. Media hora más tarde ya se encontraba generalizado entre ellos el uso de las herramientas de piedra. A las 11:46 minutos, el hombre logra domesticar el fuego y diez minutos más tarde se inicia el último periodo glacial del que tenemos noticias; dos minutos más tarde, algunos navegantes se establecen en Australia; a las 11:59 la pintura rupestre se extiende a lo ancho de Europa, veinte segundos después se inventa la agricultura y 15 segundos más tarde, a las 11:59, surge la civilización neolítica y se fundan las primeras ciudades.

¿Cómo podemos saber lo que ocurrió en el pasado más remoto?

El genoma de cada especie es un registro completo, un inventario, de las instrucciones necesarias para construir y operar un organismo y, además, guarda información de la historia de la vida y ofrece ventanas hacia el pasado, tanto reciente como profundo. Comparando los genes y los genomas entre especies emparentadas es posible identificar los cambios relevantes a la evolución de un linaje y detectar las huellas que dejan los diferentes procesos evolutivos, entre ellos la selección natural. Podemos acercarnos a conocer los cambios que ocurrieron en nuestro linaje desde la separación del linaje que condujo al chimpancé hace unos 6-8 Ma. También podemos echar un vistazo hace 100 Ma para ver qué cambios genéticos dieron lugar a las diferencias entre los mamíferos marsupiales y los placentarios o, el origen de los insectos hace más de 400 Ma. Incluso podemos investigar qué genes formaban parte de los genomas de los primeros seres vivos unicelulares y que aún hoy cumplen la misma función.

A nivel del ADN la selección natural afecta el éxito relativo de las variantes alélicas de un mismo gen que segregan en una población. Si un gen tiene dos variantes alélicas A y B que no afectan el éxito reproductivo, se dice que son neutras y su destino evolutivo está gobernado por el azar. Es decir que los cambios que sufren sus frecuencias a lo largo de las generaciones son erráticos e impredecibles. En este sentido, la teoría neutralista de la evolución propuesta por M. Kimura y sus seguidores ha modelado matemáticamente el cambio evolutivo de variantes neutras (o casi neutras) y hace predicciones explícitas acerca de los patrones de variación intra- e interespecífica. Esta teoría ha provisto una hipótesis nula contra la cual contrastar el cambio genómico. Si, por el contrario, las variantes afectan el éxito reproductivo (la supervivencia y/o la reproducción) y A es ventajoso respecto de B, la frecuencia de A se incrementará a expensas de B. Si fuera al revés (B ventajoso) aumentará su frecuencia a expensas de A. En ambos casos el comportamiento de A y B se apartará de lo que predice la teoría neutralista.

La variación y la selección natural

Las variantes que segregan en las poblaciones son:

- a. Perjudiciales: su destino está gobernado por la selección natural negativa (o purificadora).
- b. Beneficiosas: su destino está gobernado por la selección natural positiva (o direccional).
- c. Levemente perjudiciales: su destino depende del valor del coeficiente de selección (s) y del tamaño poblacional. En una población grande por más pequeño que sea " s " la SN será la que determine su destino. En cambio, en una población pequeña hasta una variante levemente perjudicial puede hacerse cada vez más abundante e incluso desplazar, por azar, a las otras.
- d. Neutras: su destino está gobernado por el azar y su comportamiento lo describe la Teoría Neutralista.

La selección purificadora y las mutaciones perjudiciales

Los genes inmortales (o genes que funcionan desde hace eones)

En 1966, investigando los límites ambientales compatibles con la vida, Brock y Freeze tomaron muestras de los estanques que se forman por el aporte de las aguas que surgen de los géiseres a una temperatura de casi 73 °C. Colocaron portaobjetos en el agua y una vez en el laboratorio los observaron en el microscopio. Descubrieron un microorganismo que denominaron *Thermus aquaticus* y lo anunciaron como una bacteria capaz de vivir en condiciones térmicas extremas que, según ellos,

representaban el límite compatible con la vida. Sin embargo, esta no fue la única sorpresa ya que, posteriormente, se descubrieron otros organismos que vivían a temperaturas aún mayores en ambientes volcánicos ácidos. Estudios posteriores más refinados permitieron demostrar que, en realidad, se trataba de un extraordinario conjunto de formas de vida que denominaron “hipertermófilas”. Si bien su apariencia externa es muy semejante a las bacterias, una década más tarde los biólogos Woese y Fox (1977) descubrieron que las hipertermófilas, junto a otros organismos que viven en ambientes sulfurosos, con metano y muy salobres, constituyen un nuevo dominio de la vida que llamaron Archaea, diferente de los dominios Bacteria y Eukarya (Fig. 2).

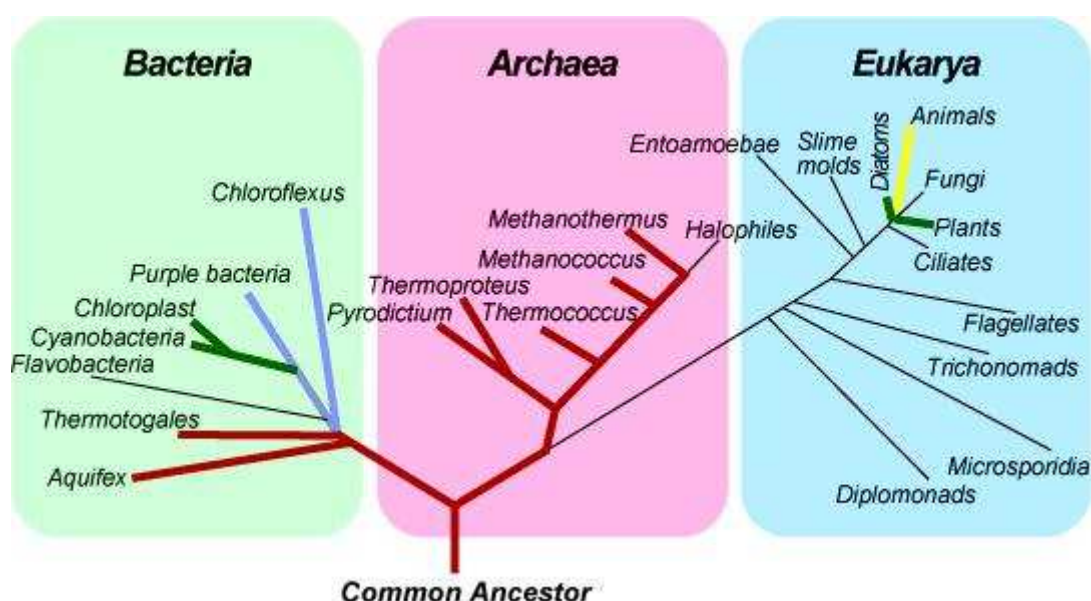


Figura 2. Los tres dominios de la vida: Bacteria, Archaea y Eukarya (basado en Woese y Fox, 1977 y Woese *et al.*, 1990).

El estudio de los genomas de varias Archaea ha revelado pistas acerca de los ancestros de los eucariotas que vivieron hace unos 2.000 Ma. En los genomas de las Archaea hay muchos bloques de ADN que también se encuentran en las bacterias y en todos los eucariotas, incluidos el hombre. Estos bloques compartidos son reliquias que se han preservado desde el origen del primer eucariota. En otras palabras, son los textos de ADN más antiguos que existen. El hecho de que hayan perdurado a pesar del continuo bombardeo de mutaciones a lo largo de la enorme cantidad de generaciones de replicación de ADN que ocurrieron desde el origen de la vida es sorprendente. Por eso Carroll (2006) los llama genes “inmortales”. Estos genes son evidencia clara de dos aspectos de la evolución: el poder conservador de la selección natural (negativa o purificadora) y la ancestralidad común de todas las formas de vida. No es que no hayan mutado, sino que la SN ha eliminado las mutaciones perjudiciales y conservado solamente las favorables, jugando el papel de mecanismo ordenador de la variación hereditaria que se origina por mutación.

Estas observaciones contradicen las afirmaciones de algunos autores muy influyentes como E. Mayr, quien en 1963 había adelantado que con lo que se conocía acerca de la fisiología de los genes era evidente la imposibilidad de encontrar genes homólogos excepto entre especies cercanas.

Al comparar los genomas de arqueas, bacterias, plantas, hongos y animales encontramos que hay alrededor de 500 genes que están en todos los dominios de la vida, que desempeñan funciones centrales implicadas en procesos universales de la célula, como la decodificación del ADN y el ARN y la síntesis de proteínas. Al comparar las secuencias entre los grandes dominios puede verse que la mayoría de las diferencias entre taxones en las secuencias de ADN son sinónimas (sustituciones de nucleótidos que no cambian el sentido del mensaje cifrado en la secuencia del gen), es decir, no

conlleven cambios en la secuencia de la proteína codificada. Algunas sustituciones son no-sinónimas (sustituciones que sí se traducen en cambios en la secuencia de la proteína codificada). Sin embargo, esto es opuesto a lo que cabría esperar si consideramos las características del código genético (que es un código de 64 tripletes de nucleótidos que codifican los 20 aminoácidos o unidades primarias que forman las proteínas). Algunos tripletes codifican el mismo aminoácido y un par de los tripletes no codifican ningún aminoácido (son señales de terminación de lectura del mensaje). Se esperaría que solo $\frac{1}{4}$ de las sustituciones fueran sinónimas y $\frac{3}{4}$ no-sinónimas dadas las particularidades del código genético. Sin embargo, el cociente proporción de sustituciones no-sinónimas / proporción de sustituciones sinónimas es 10 veces menor que lo esperado.

La observación de estos bloques super-conservados son huellas inequívocas de la selección purificadora que ha purgado las variantes que comprometen la función de la proteína (Fig. 3).

Especie	Secuencia de aminoácidos
Humano	DAPGHRD F I KNMITGTS QADCAVL LIV
Tomate	DAPGHRD F I KNMITGTS QADCAVL LI
Levadura	DAPGHRD F I KNMITGTS QADCAI LII
Archaea	DAPGHRD FV KNMITGAS QADAAI LVV
Bacteria	DCPGHAD YV KNMITGAAQ MDGAI LVV
Letras inmortales (conservadas)	D - PGH - D - - KNMITG - - Q - D - - - L - -

Figura 3. Fragmento de una secuencia de aminoácidos predicha a partir de la secuencia de ADN de un gen conservado desde bacterias hasta humanos. Se resaltan los sitios conservados (modificado de Carroll, 2006).

La preservación de ciertas características a lo largo de vastos períodos de tiempo es reflejo de la acción de un modo de SN cuyo papel es, en palabras del propio Darwin, “la destrucción de mutaciones que causan perjuicio a los organismos...” (traducido por el autor).

La selección positiva

Nuevos genes a partir de genes viejos

Todos los monos del Viejo Mundo eligen su dieta usando un sentido que los mamíferos no primates no tienen, la visión tricromática, que es la capacidad de distinguir colores en la gama de los rojos (longitud de onda larga), verdes (longitud de onda intermedia) y azules (longitud de onda corta). La visión tricromática es importante en los monos ya que les permite distinguir las hojas tiernas y nutritivas que en la mayoría de las plantas tropicales tienen una coloración rojiza.

Esta capacidad que surgió en los monos del Viejo Mundo está ausente en la mayoría de los mamíferos, que solo son capaces de distinguir en la gama de los colores azul y amarillo (Dalton, 2004).

El interés en la visión de los colores se debe a que los animales que viven en diferentes hábitats tienen diferentes capacidades visuales que están sorprendentemente adaptados a la vida en sus hábitats respectivos.

En la retina se encuentra un tipo particular de células, los bastones, que son sensibles a la luz y útiles durante la noche cuando la luz es tenue, pero incapaces de discriminar diferentes longitudes de onda. Por esto es que de noche no vemos los colores. A su vez, el otro tipo de células de la retina, los conos, contienen los pigmentos visuales que nos permiten distinguir una amplia gama de colores. Los pigmentos visuales están formados por una proteína (opsina) y un cromatóforo. La sensibilidad a la luz de un pigmento visual está determinada por la secuencia de la proteína y la interacción con el cromatóforo. Cuando la luz llega a los cromatóforos causa cambios rápidos en el pigmento y en una fracción ínfima de segundo se excita. Esta información llega a las áreas visuales de nuestro cerebro, donde se integran. Deben dispararse al menos dos tipos de conos fotorreceptores para que un objeto sea percibido como de color. El color que se percibe está dado por los niveles relativos de excitación de cada tipo de cono. Si solo se excita un tipo de cono los objetos se ven en gama de grises.

Las tres opsinas están codificadas por tres genes diferentes. El hombre y otros monos del Viejo Mundo tienen los mismos tres genes -a diferencia de la mayoría de los mamíferos que tienen solo dos- en tanto que los peces y las aves tienen cuatro o más. Esto implica, por un lado, que el número de genes que codifican opsinas ha cambiado a lo largo de la evolución de los vertebrados y, por otro, que el número de genes se ha incrementado en los monos del Viejo Mundo respecto del resto de los mamíferos. Esto ha ocurrido a través de reordenamientos del genoma que han implicado la duplicación de genes. Luego de una duplicación la versión vieja y la nueva del gen siguen sus propias trayectorias evolutivas. En algunos casos, una de las copias puede evolucionar libre de restricciones selectivas y convertirse en un gen inactivo (pseudogen o gen fósil) o desarrollar nuevas funciones que se irán ajustando por selección natural.

¿Cuándo se originaron los nuevos genes de opsinas?

Para responder esta pregunta tenemos que conocer las relaciones evolutivas entre las especies. En un árbol filogenético (un tipo de representación que refleja las relaciones evolutivas entre las especies) es posible dilucidar la distribución de la característica cuya evolución deseamos estudiar y la direccionalidad del cambio, estableciendo el estatus del carácter en las formas ancestrales.

La figura 4 muestra una representación de las relaciones evolutivas entre especies de monos del Viejo Mundo y una especie de mono del Nuevo Mundo (*Aotus trivirgatus*) inferidas sobre la base de la información contenida en el ADN. Solamente los monos del Viejo Mundo tienen visión tricromática, lo cual permite inferir que el tercer gen que codifica para una opsina apareció luego de la separación entre monos del Viejo y del Nuevo Mundo. Además, el hecho de que los mamíferos no-primates solo tengan dos genes de opsinas sugiere que ésta es la condición ancestral. La duplicación que dio origen al tercer gen de opsina -y así a la visión tricromática- debe haber ocurrido después de la separación de monos del Viejo y del Nuevo Mundo que ocurrió hace 30 a 40 Ma.

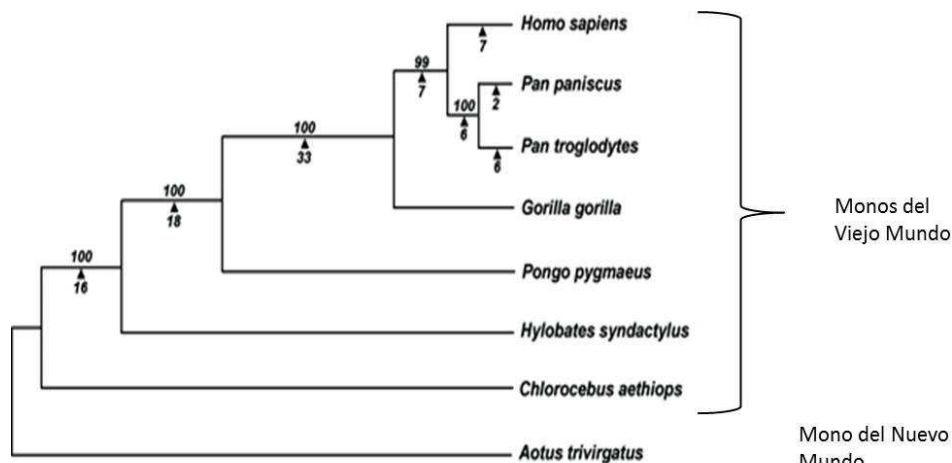


Figura 4. Árbol filogenético mostrando las relaciones evolutivas entre primates del Viejo Mundo y una especie del Nuevo Mundo y la distribución del tipo de visión: D = dicromática y T = tricromática (modificado de Carroll, 2006).

Los mamíferos no-primates están empobrecidos en la cantidad de genes de opsinas, respecto de otros grupos de vertebrados, lo cual implica que tienen una visión del color más pobre.

Entonces, si la visión del color es tan importante ¿por qué se perdió en los mamíferos? La explicación más plausible se relaciona con los hábitos de los mamíferos ancestrales, que eran animales pequeños con un estilo de vida nocturno y críptico en ecosistemas dominados por animales de mayor porte como los dinosaurios.

La evolución de la visión tricromática ilustra cómo se expande la información genética y cómo se ajusta a medida que las especies se adaptan a su nicho. La mayoría de nuestros genes forman parte de familias de genes que se han expandido durante la evolución. La duplicación accidental ocurre frecuentemente, de hecho suele haber variación interindividual en el número de copias de una variedad de genes. La retención de ambas copias y el ajuste fino es un proceso especie-específico y depende del azar, del tiempo y la selección natural.

		Reemplazos de aminoácidos asociados al cambio de absorbancia		
		180	277	285
PIGMENTO	Verde (MWS)	A	F	A
	Rojo (LWS)	S	Y	T
Cambio en la absorbancia		3-4 nm	7 nm	14 nm

Figura 5. Esquema que ilustra la secuencia de eventos que explican la expansión del número de genes vinculados con la visión de los colores en los monos del Viejo Mundo. Un gen se duplica dando lugar a dos genes descendientes los cuales evolucionan independientemente ajustando sus funciones a la absorción de luz de diferente longitud de onda (modificado de Carroll, 2006).

La figura 5 ilustra cómo se produjo la expansión del número de genes y la consecuente expansión de las capacidades visuales. Los pigmentos visuales codificados por los dos genes de opsinas resultantes de la duplicación tienen sus máximos de absorbancia a 531 y 581 nanómetros (10^{-9} metros), respectivamente, y estas diferencias se deben a tres sustituciones en la secuencia de aminoácidos en las posiciones 180, 277 y 285 de la secuencia de las proteínas (Jacobs *et al.*, 1996). Cada uno de estos cambios es responsable del desplazamiento del máximo de absorción de unos pocos nanómetros (Fig. 6). Estas sustituciones son el producto de mutación al azar y ajuste fino por selección natural.

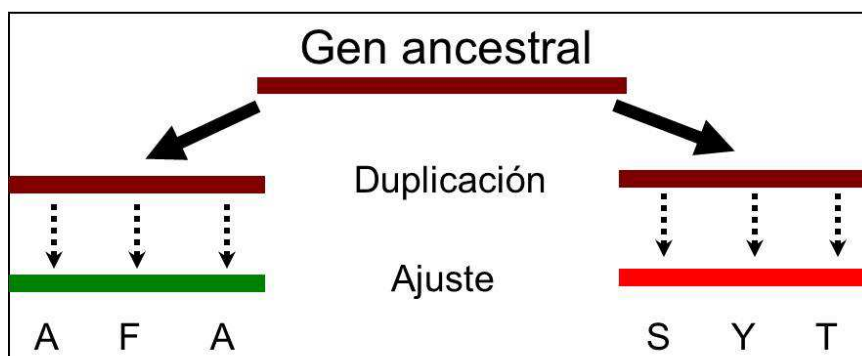


Figura 6. Diferencias entre las secuencias de aminoácidos de las opsinas codificadas por los genes resultantes de la duplicación génica que ocurrió en el ancestro de los monos del Viejo Mundo asociados al cambio de absorbancia en el espectro de luz visible.

Este mecanismo de ganancia (por duplicación) y ajuste fino (por selección natural) de genes es una faceta de la evolución adaptativa y es más impresionante cuando se verifica que ha ocurrido más de una vez y de la misma manera, en la historia evolutiva de los primates.

En efecto, la visión tricromática ha evolucionado también en los monos aulladores (mono carayá), que son parte de la radiación de los primates en el Nuevo Mundo y cuyo sustrato genético es muy similar al de los monos del Viejo Mundo.

El carayá tiene hábitos de alimentación similares a los monos del Viejo Mundo, ya que elige hojas tiernas. La visión tricromática y muchas otras coincidencias evolucionaron después de la separación entre los monos del Viejo y del Nuevo Mundo. Lo que se conoce de la historia natural de estos monos sugiere que condiciones de vida similares pueden favorecer la evolución de características similares en diferente momento en diferentes especies, un fenómeno que se conoce como convergencia evolutiva.

El aullador es un caso de convergencia. A nivel morfológico existen muchos ejemplos: las aletas de los pingüinos, de las focas y los delfines cumplen la misma función, pero en cada grupo evolucionó a partir de diferentes ancestros sin aletas. Otro tanto ocurrió con las alas de las aves, murciélagos y pterosaurios.

La convergencia apunta a que diferentes especies, con estilos de vida similares, pueden encontrar soluciones similares para resolver problemas similares. Sin embargo, los parecidos suelen ser solo superficiales y a nivel del ADN es posible que los genes implicados no sean los mismos.

Lo sorprendente en el caso de los aulladores es que hay coincidencia en cuanto al tipo de mecanismo (duplicación + ajuste fino), a los genes involucrados y en las mismas letras del código de ADN.

El hecho que los aulladores y los monos del Viejo Mundo compartan la visión tricromática se puede explicar de dos maneras diferentes: 1) ambos la heredaron de un ancestro común o 2) la adquirieron de manera independiente.

Es posible definir cuál de las dos explicaciones alternativas es la más plausible, mapeando el carácter (visión tricromática) en una filogenia. Si todas las especies descendientes de un ancestro común tienen el carácter, entonces es muy factible que también haya estado en el ancestro común a todas las especies. En cambio, si en un clado (un agrupamiento de especies que incluye al ancestro común a todas ellas) hay especies que tienen el carácter y otras que no, entonces es posible que lo hayan adquirido de forma independiente.

Ninguno de los monos del Nuevo Mundo, que son los parientes más cercanos del mono aullador, tiene visión tricromática. Hay dos posibles explicaciones: 1) el ancestro común de los monos del Nuevo Mundo tenía visión tricromática que se ha perdido en todos los linajes excepto el del aullador o 2) la visión tricromática es una característica propia, entre los monos del Nuevo Mundo, de los aulladores. Si miramos el árbol de la figura 7 es posible deducir que si la primera explicación fuera cierta, implicaría al menos dos pérdidas de la visión tricromática, una en el grupo más cercano al aullador y la otra en el clado hermano. En cambio, la segunda explicación implicaría un ancestro común sin visión tricromática y la ganancia de la misma en los aulladores, es decir, solo un cambio evolutivo. Invocando el principio de parsimonia que dice que si dos trayectorias evolutivas difieren en el número de cambios necesarios para explicar la distribución actual de un carácter, la más factible es la más simple.

Hay otras evidencias que apoyan esta explicación. Las duplicaciones dejan huellas en el ADN. En este caso el tamaño de la región duplicada es diferente, lo cual apunta a que los eventos de duplicación han sido independientes. Otra línea de evidencia es el número de diferencias entre las secuencias de los genes duplicados (parálogos) en cada caso. Cuánto más vieja es la duplicación mayor es el número de diferencias entre los parálogos. En los monos del Viejo Mundo las secuencias de las dos opsinas difieren en 5 % de diferencias, en tanto que en el aullador los genes de opsina difieren solo en 2,7 %.

Si ambos linajes hubieran heredado la duplicación del mismo ancestro, el número de diferencias debería ser el mismo.

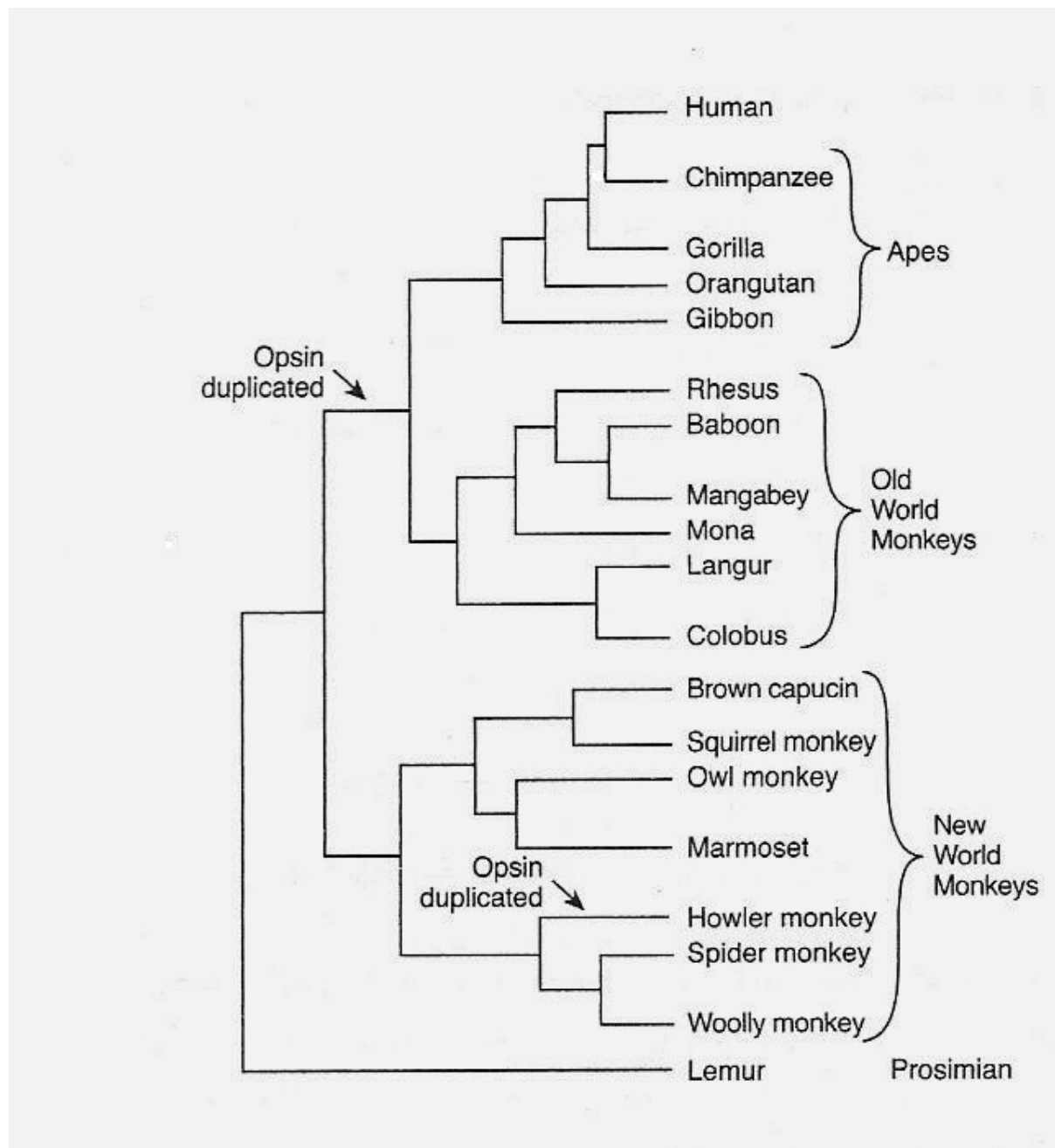


Figura 7. Árbol filogenético que muestra las relaciones evolutivas entre especies de primates del Viejo y Nuevo Mundo y la distribución de la duplicación de los genes de opsina (modificado de Gilad *et al.*, 2004).

La convergencia se extiende incluso más allá del evento de duplicación. El ajuste fino también muestra coincidencias. Las opsinas del aullador, que absorben a la misma longitud de onda que las de los monos del Viejo Mundo, difieren entre sí en los mismos tres sitios clave en donde podemos encontrar exactamente los mismo aminoácidos. Una coincidencia que difícilmente podría explicarse por azar. De hecho, la convergencia es un ejemplo notable de la evolución por selección natural.

La relajación de la selección (genes fósiles)

Cuando el estilo de vida de un grupo cambia respecto de sus ancestros, algunos genes dejan de ser indispensables y la información que contienen comienza a decaer debido al continuo bombardeo de mutaciones que ya no están bajo el escrutinio constante de la selección natural.

El mono lechuza es el único primate de hábitos nocturnos. En este animal el gen de opsina que permite distinguir colores de baja longitud de onda (SWS) es un gen fósil, no es funcional. Algo similar ocurre en algunos prosimios como lemures, *bush-babies* y loris que comparten entre sí un SWS no funcional y una delección de una gran porción de ADN que explica la pérdida de función. En este caso la fosilización del gen ocurrió en el ancestro común de estas tres especies.

A su vez, la rata topo, que vive bajo tierra, tiene los ojos más degenerados que cualquier mamífero, incluso están cubiertos por una fina capa de piel. Muchos cambios anatómicos y fisiológicos están asociados a su cambio de estilo de vida subterráneo. En este animal la opsina implicada en la visión de colores de longitudes de onda media y larga (MWS/LWS) es funcional (se postula que podría estar asociada al funcionamiento del reloj biológico), pero el SWS no es funcional.

En todos los casos descriptos la fosilización del SWS parece estar asociada al cambio de estilo de vida. Estos eventos de fosilización han ocurrido de manera independiente y la correlación con cambios en los estilos de vida es una pista muy potente que nos indica que la fosilización de genes es una huella de cambio evolutivo.

Otro caso muy ilustrativo es el gen MYH16 que en el hombre tiene una delección de dos bases que interrumpe la correcta lectura del mensaje. En otros primates la proteína MYH16 (una miosina) se produce en un subconjunto de músculos, particularmente el músculo temporal, que se extiende a ambos lados del cráneo en la región temporal. El músculo está implicado en los movimientos de masticación de las grandes mandíbulas de otros primates. Las fibras del músculo temporal en el hombre son mucho más pequeñas.

En este caso no está claro si la mutación fue la causa de la reducción del músculo o un subproducto de la reducción del músculo, pero sí que la relajación de la selección natural sobre una característica implica la liberación de las restricciones selectivas sobre los genes involucrados en el carácter.

Las carreras de armas (o la coevolución antagonística)

Los humanos actuales somos los descendientes de los sobrevivientes de muchas plagas, malaria, viruela, peste negra que azotaron a nuestra especie. Es más; en nuestro genoma podemos hallar las huellas de esas batallas.

Anthony Allison creció en una granja en Kenia con vista al Rift Valley cerca de donde Louis Leakey y su grupo realizaban las excavaciones en Olduvai George en los años 30 del siglo XX. Durante su adolescencia Allison leyó a Darwin y en Oxford estudió la teoría de la genética de poblaciones, desarrollada por Fisher, Haldane y Wright, que encontró el nexo entre la selección natural y la genética.

En su tiempo no había ejemplos de selección natural que operara sobre algún gen en el hombre. En 1949 Allison participó en una expedición al Monte Kenia y recolectó muestras de sangre de las tribus autóctonas con el fin de caracterizar los grupos y realizar otras pruebas. Una de ellas fue establecer la prevalencia de la anemia falciforme (*sickle cell anemia*), una enfermedad metabólica recesiva que es letal en homocigosis. Ese mismo año el bioquímico Linus Pauling descubrió que la molécula de hemoglobina -la proteína encargada del transporte de oxígeno de los glóbulos rojos- de

los pacientes era anormal, ya que tenía un aminoácido diferente en una posición particular de su secuencia. La mutación responsable es el resultado del reemplazo de un triplete que codifica el aminoácido ácido glutámico por otro que codifica valina (Fig. 8).

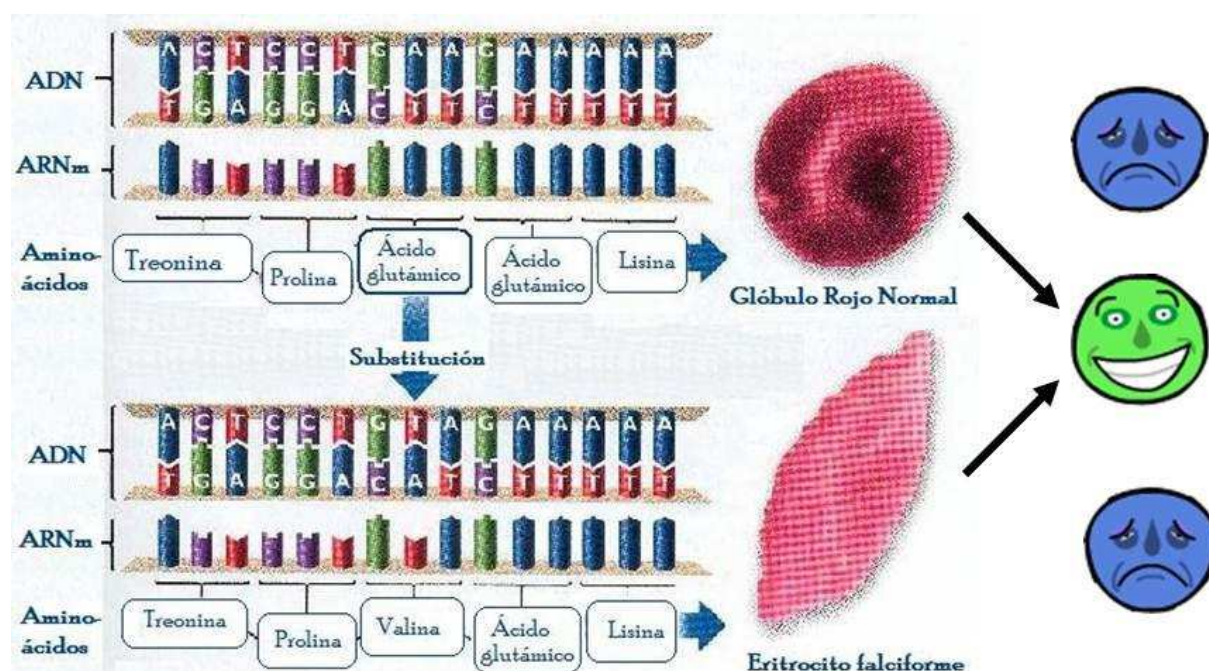


Figura 8. La mutación responsable de la anemia falciforme y la relación entre el genotipo y la adecuación darwiniana.

Allison, por su parte, observó que la frecuencia de la anemia variaba enormemente entre las tribus. En aquellas que vivían cerca del lago Victoria o en la costa de Kenia la incidencia rondaba 20 %, en tanto que en las tribus que habitaban las zonas áridas y las montañas la frecuencia era cercana a 1 %. Su hipótesis fue que la frecuencia de la anemia podría estar relacionada con la malaria (del latín mala aira: “mal aire”), una enfermedad muy frecuente en áreas húmedas y casi ausente en zonas elevadas o en las que no había cuerpos de agua.

Años después Allison pudo demostrar que los niños con anemia falciforme eran más resistentes a la malaria y que tenían una menor carga de parásitos que los que tenían hemoglobina normal. Al extender sus muestreos en África pudo corroborar que la frecuencia de la anemia era mucho mayor en las zonas afectadas por la malaria, una enfermedad que al igual que los mosquitos vectores, es prevalente en áreas húmedas y está prácticamente ausente en áreas más secas, independientemente de los límites entre tribus y las lenguas. Desde hace unos cuantos años se sabe que los individuos heterocigóticos para el alelo normal (A) y el mutado (S) son más resistentes a la malaria que ambos homocigotas (AA y SS), a pesar de sufrir anemia leve (Fig. 8). La ventaja del heterocigota respecto de los homocigotas en ambientes de alta prevalencia de malaria es la explicación más plausible de la alta frecuencia en que se encuentra el alelo S en estas zonas.

Desde los trabajos de Allison se han sucedido estudios que sacaron a la luz las huellas que ha dejado la malaria en el genoma humano. Además de la ocurrencia de anemia en África subsahariana, se ha visto que la prevalencia de esta enfermedad es alta en algunas zonas de Grecia, el golfo Pérsico y en la India, zonas que tienen en común con las estudiadas por Allison la alta incidencia de malaria.

La evidencia más convincente del vínculo es que la mutación responsable ocurrió al menos cinco veces de manera independiente en diferentes poblaciones humanas: Bantúes, Benin, Senegal, Camerún y en la India. En este caso en el que la evolución parece copiarse a sí misma queda claro el enorme potencial de la combinación de la acción conjunta de la mutación al azar y el principio ordenador que brinda la selección natural (revisión en Carter & Mendis, 2002).

En resumen, la genómica comparada provee evidencias de la evolución por selección natural al nivel más fundamental. Contribuye a explicar los cambios que ocurrieron y fueron eliminados en los genes “inmortales” a lo largo de 2000 Ma, el decaimiento de la información que conduce a la fosilización de genes como consecuencia de la relajación de la SN, y la evolución de la visión tricromática que ilustra el papel central de la selección natural en el ajuste fino de las funciones de genes que se originaron por una duplicación. Otros casos nos muestran la evolución convergente de las secuencias de proteínas que, como la hemoglobina, han sido claves en la resistencia a la malaria en el hombre en distintos escenarios geográficos, o la evolución de la visión tricromática por mecanismos idénticos a los relatados más arriba, pero de manera independiente en el mono aullador.

Una de las incógnitas más apasionantes es establecer si los cambios que han ocurrido bajo el estricto escrutinio de la SN -sobre la base de la materia prima provista por las pequeñas variaciones- pueden sumarse hasta forjar las grandes diferencias en complejidad entre las formas de vida, pero esto es otro tema que puede quedar para otra oportunidad.

Referencias

- Carroll, S.B. 2006. *The Making of the Fittest*. WW Norton & Company. New York. 301 pp.
- Carter, R & Mendis, K.N. 2002. Evolutionary and Historical Aspects of the Burden of Malaria. *Clinical Microbiology Reviews* 15: 564-594.
- Dalton, R. 2004. True colours. *Nature* 428: 596-597.
- Darwin, C. 1859. *El origen de las especies*. Editorial Espasa Calpe, Madrid.
- Gilad, Y., Wiebe, V., Przeworski, M., Lancet, D. & Pääbo, S. 2004. Loss of olfactory receptor genes coincides with the acquisition of full trichromatic vision in Primates. *PLoS Biology* 2: 120-125.
- Jacobs, G.H., Neitz, M. & Neitz, J. 1996. Mutations in S-Cone Pigment Genes and the Absence of Colour Vision in Two Species of Nocturnal Primate. *Proceedings of the Royal Society of London B* 263: 705-710.
- Simonson, A.B., Servin, J.A., Skophammer, R.G., Herbold, C.W., Rivera, M.C. & Lake, J.A. 2005. Decoding the genomic tree of life. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102: 6608-6613.
- Woese, C.R. & Fox, G.F. 1977. Phylogenetic structure of the prokaryotic domain: the primary kingdoms. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 74: 5088-5090.
- Woese, C.R., Kandler, O. & Wheelis, M.L. 1990. Towards a natural system of organisms: proposal for the domains Archaea, Bacteria, and Eucarya. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 87: 4576-4579.

Recibido: may 2009

Aceptado: oct 2011